

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1957

THÈSE

N° 1004

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME d'ÉTAT)

PAR

Luce, Jeannine DEMAY-DUPRIEZ

Née le 30 Mai 1929 à HERGNIES (Nord)

présentée et soutenue publiquement le

**A PROPOS
DES PURPURAS MÉDICAMENTEUX**

*Les accidents sanguins survenus au cours du
traitement antibiotique de la tuberculose*

Président : Monsieur Etienne BERNARD (Professeur)

D. P. TAIB

8. Rue Casimir - Delavigne
PARIS - VI^e

1957

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--:

Année 1957

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Luce, Jeannine DEMAY-DUPRIEZ

Née le 30 mai 1929 à Hergnies (Nord)

--:

Présentée et soutenue publiquement
le

--:

A PROPOS DES PURPURAS MEDICAMENTEUX

o

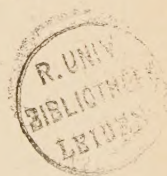
Les accidents sanguins survenus au cours
du traitement antibiotique de la tuberculose.

--:

Président : Monsieur Etienne BERNARD
(Professeur)

--:

D.P.TAIB
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1957.





Digitized by the Internet Archive
in 2026

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. BENARD, BROcq, CADENAT, CHABROL, CHAMPY,
CHEVALLIER, CHEVASSU, DEBRE, DELBET, DONZELOT,
GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, HAZARD,
HEUYER, LAROCHE G., LAUBRY, LEMAITRE, LEVY-SOLAL,
LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT,
MONDOR, MONOD, MULON, OLIVIER, OMBREDANNE, STROHL,
TANON, VELTER.

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut
ASSEsSEUR Jean VERNE

I.- PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER
Anatomie pathologique	DELARUE
Bactériologie	FASQUELLE
Biologie app. à l'Education phys. et aux Sports	} CHAILLET-BERT
Biologie Médicale	FAUVERT
Cancérologie méd., sociale	BERNARD J.
Carcinologie	REDON
Chimie Méd.	JAYLE
Clinique Chir.	{ Hôtel-Dieu MENEGAUX
	{ Salpêtrière MOULONGUET
	{ Cochin QUENU
	{ Beaujon SICARD
Clinique Chir. cardio-vasculaire	G. d'ALLAINES
Clinique Chir. réparatrice et orthop.	} MERLE d'AUBIGNE
Clinique de Cardiologie	MOUQUIN
Clinique Chir. infantile et d'orthop.	} FEVRE
Clinique Chir. pleuro-pulm.	MATHEY
Clinique de la Tuberculose	BERNARD Et.
Clinique de neuro-chir.	PETIT-DUTAILLIS
Clinique de Puéricult.	LELONG
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	} DEGOS
Clinique des mal. du sang	MARCHAL
Clinique mal. du système nerv.	ALAJOUANINE
Clinique des maladies des enf.	CATHALA
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET

Clinique des Maladies mentales et de l'encéphale	} DELAY
Clinique du diabète sucré et des maladies de la nutrition	} BOULIN
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO
	{ BARIETY
Cliniques Médicales	{ JUSTIN-BESANÇON
	{ MOREAU
	{ de GENNES
Clinique Méd.hydro-climat.thérap.	DEBRAY
Clinique médicale propédeutique	{ PASTEUR-VALLERY
	{ RADOT
Cliniques obstétricales	{ LANTUEJOUL
	{ VARANGOT
	{ LACOMME
Clinique ophtalmologique	RENARD
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX
Clinique rhumatologique	COSTE
Clinique stomatologique	DECHAUME
Clinique urologique	FEY
Embryologie	GIROUD
Génétique	LAMY
Histoire de la Méd. et de la Chir.	SOULIE
Histologie	VERNE
Hygiène et Clinique lère Enfance	TURPIN
Hygiène et Méd. Préventive	JOANNON
Médecine du Travail	DESOILLE
Médecine Légale	PIEDELIEVRE
Parasitologie et hist.nat.Méd.	GALLIARD
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE
Pathologie exotique	LAVIER
Path. expérimentale et comparée	LENEGRE
Path. Hum. et Immun. exp.	MERKLEN
Pathologie médicale	DECOURT
Path. et Thérapeut. générales	GARCIN
Pédiatrie sociale	JULIEN MARIE
Pharmacologie et matière méd.	CHEYMOL
Physico-chimie méd.	N...
Physiologie	BINET
Physique médicale	DOGNON
Problèmes alimentaires (ch.t.pers.)	HAMBURGER
Radiologie médicale	DESGREZ
Technique chirurgicale	PATEL
Thérapeutique	BROUET
Thérapeutique chirurgicale	SENEQUE
Thérapeutique médicale	LEMAIRE

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE
MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.

Anatomie { CABROL
DEBEYRE
DELMAS
OLIVIER G.
Melle GAU-
Ana.Path. { THIER V.
BUSSER
GOUYGOU
Bactério- } { CHRISTOL
logie } { NEVOT
Biol. Méd. { BOURLIERE
Chimie méd. { ETTORI
Dermato-syph. { POLONOVSKI J.
Embryologie TUCHMANN
Histologie { COUJARD
{ N.
Hydrologie { CORNET
Hygiène { BOYER
{ DEPARIS
Mal.infect. { BASTIN
Médecine } { DEROBERT
légale et } { GAULTIER
du Trav. } { HADENGUE
Neurochir. { DAVID
Neurologie { LHERMITTE
{ GRASSET
{ LE LORIER
Obstétrique { LEPAGE
{ MERGER
{ MORIN
{ RAVINA
{ ROBEY
Ophtal- } { BREGEAT
mologie } { DESVIGNES
Orthopédie JUDET
Oto-rhino- } { AUBRY
laryngol. } { MADURO
Parasito. { BRUMPT
Parasito.col. { CHABAUD
{ ABOULKER
Pat. chir. { BARCAT
{ BAUMANN
{ CAUCHOIX

MM.

{ DUBOST
{ FAUREL
{ FLABEAU
{ GERMAIN
Pat. chir. { GOSSET
{ LAURENCE
{ LORTAT-JACOB
{ OLIVIER (Cl.)
{ POILLEUX
{ THOMERET
{ VERNE (J.M.)
Pat.expéri- { MAURICE
ment. { LOEPER
{ BOUVIER
{ BOUDIN
{ BRICAIRE
{ BRISSAUD
{ CASTAIGNE
{ CONTE
{ DEROT
Path.Med. { DOMART
{ LAMOTTE
{ LAROCHE
{ MACREZ
{ MILLIEZ
{ PEQUIGNOT
{ PERRAULT
{ RAMBERT
{ ROYER
{ THIEFFRY
{ TURIAF
{ WOLFROMM
Pédiatrie { POLONOVSKI Cl.
{ MOZZICONACCI
{ JOSEPH
Pharmacol. { Melle LEVY
{ BARGETON
Physiol. { DEJOURS
{ PARROT
Physique } { DJOURNO
Médicale } { GOUGEROT
Pneumo-phtis. { KREIS
Psychiatrie { BARUK
{ PICHOT

MM.

MM.

Psych.infant. N...
 Rhumatologie DELBARRE
 Stomato. { CHAPUT Mme
 CERNEA

Urologie.....KUSS
 Thérapeut.....CHASSAGNE

III.- PROFESSEURS HONORAIRES
 ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE
 pour le Service des Examens

M. LE LORIER.

IV.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET
 AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
 A TITRE PERMANENT

MM.

MM.

{ AMELINE
 Clin.Chir. { HUGUIER
 { LEGER
 { PADOVANI
 { ROUX
 Clinique) { ECALLE
 obstét.) { MAYER
 Clin.opht. OTTRET

Urologie.....N...
 Clinique Méd. { DREYFUS
 { HAGUENAU
 { KOURILSKY

Secrétaire de la Faculté.....M. MOREL
 Secrétaire-Adjoint.....Melle CHAINTREUIL

o

Bibliothécaire en Chef.....Dr HAHN
 Conservateur.....Melle GOICHON
 { Melles DUMAITRE
 Bibliothécaires { LE NOIR
 { LAURENT
 { QUIEVREUX

o

Par délibération en date du 9 décembre 1798,
 l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les
 dissertations qui lui seront présentées, doivent
 être considérées comme propres à leurs auteurs
 et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation
 ni improbation.

A la Mémoire de ma Mère

C'est à mon Père tout d'abord que va ma
pensée reconnaissante. Je lui dois
ma formation morale et les sacrifices
qu'il s'est imposés pour moi ne sau-
raient trouver dans cette dédicace
qu'une bien faible récompense.

Que cette thèse soit le témoignage
de ma plus grande tendresse.

A Monsieur VARLET et à sa Famille

Il n'est point besoin de dire ici
tout ce que je leur dois.

Je tâcherai de ne pas décevoir la
confiance qu'ils m'ont accordée.

A mes Beaux-Parents

Avec toute ma profonde affection.

A mon Mari, le Docteur Claude DEMAY

Avec toute ma grande tendresse et
en gage de notre heureuse colla-
boration.

A mes Soeurs, Irène et Yvonne,

Pour la grande générosité
dont elles m'ont toujours
entourée.

A ma Famille,

A Monsieur DELCROIX et sa Famille,

A tous mes Amis.

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur ETIENNE BERNARD

Professeur de Clinique de la Tuberculose
à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie nationale de Médecine,
Commandeur de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la prési-
dence de cette Thèse.

En hommage de respectueuse
reconnaissance.

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine
et des Hôpitaux de Paris

En reconnaissance de l'enseignement
que j'ai reçu d'eux.

A PROPOS DES PURPURAS MEDICAMENTEUX

o

Les accidents sanguins survenus au cours
du traitement antibiotique de la tuberculose.

-:-

INTRODUCTION

-:-

Au début de l'ère antibiotique, on signala divers incidents et accidents thérapeutiques provoqués évidemment par le fait que si la posologie active était déjà fixée, ses conséquences en clinique humaine demeuraient assez imprévisibles. Tant de facteurs individuels sont impliqués dans le résultat final, et avant tout dans la concentration du médicament dans les humeurs organiques, tant de diversité aussi apparaît dans le mode réactionnel de chaque malade, qu'il n'est nullement surprenant que, dans la période de tâtonnements, des accidents, en particulier hématologiques, aient été signalés.

Depuis, en regard du nombre incalculable des malades traités chaque jour par les antibiotiques, ce type d'accidents est devenu vraiment rarissime, et si aujourd'hui nous en reprenons l'étude, sous la forme particulière des purpuras, c'est qu'ici la question se pose de façon très particulière.

En effet, nous désirons étudier les accidents purpuriques survenus chez les tuberculeux au cours de traitements antibiotiques désormais classiques, et comportant la streptomycine, le PAS et l'isoniazide, seuls ou associés à deux ou à trois. Lorsqu'une lésion sanguine apparaît dans ces conditions, il est bien évident que le traitement doit être incriminé, car les chimiothérapiques sont parfaitement capables à eux seuls de déclencher des troubles de la coagulation sanguine. Mais cela ne veut pas dire,

alors même que l'on peut être amené à suspendre tout traitement antibiotique, que c'est bien celui-ci le seul et l'unique responsable des perturbations hématologiques.

On sait que la tuberculose est à elle seule capable de donner lieu à des accidents purpuriques. A fortiori, le tuberculeux sera-t-il doublement exposé lors du traitement antibiotique, et par son terrain, et par les chimiothérapiques qu'il reçoit généralement en traitement prolongé, et souvent massif.

C'est pourquoi la question des manifestations purpuriques survenant chez un bacillaire traité par les antibiotiques nous a paru d'un particulier intérêt.

On remarquera que des médicaments antituberculeux aussi divers dans leur constitution chimique, et donc dans leur mode d'action et leur toxicité, que la streptomycine, l'isoniazide et l'acide para-aminosalicylique, se partagent la responsabilité des accidents hématologiques que nous nous proposons d'étudier ici. Responsabilité limitée, sans doute, du fait du terrain particulièrement fragile et prédisposé sur lequel ils s'exercent.

La question remonte à une dizaine d'années, et s'est posée, dès les débuts de l'ère antibiotique.

Sans faire un véritable HISTORIQUE qui serait vraiment sans intérêt pratique - et c'est sous l'angle exclusivement pratique que nous désirons aborder le problème -, nous voudrions citer quelques noms, quelques faits, quelques dates qui montrent que ces accidents hématologiques de la chimiothérapie antituberculeuse continuent à préoccuper les auteurs. Nous avons tout d'abord été tenté de penser que c'était surtout les premières années de l'emploi théra-

peutique des antibiotiques que de telles complications avaient pu se produire. On n'était peut-être pas encore pleinement conscient de la toxicité des traitements antibiotiques, des posologies à la fois efficaces et tolérables, des mécanismes de diffusion, de concentration et d'élimination des produits utilisés. Et il est certain que le maximum de cas de purpuras antibiotiques chez les tuberculeux correspond aux années 1950-1951, c'est-à-dire à un moment où le nombre des traitements s'était considérablement accru par rapport aux années 1948-1949, encore aux essais et tâtonnements cliniques et thérapeutiques ; mais il faut noter que des purpuras continuent - à un rythme bien moindre certes - à être signalés en 1954, 1955, 1956, etc...

Dès 1948, BENHAMOU, DESTAING et CHOLAL, d'Alger, décrivaient les accidents hématologiques "survenus" (et non dûs) au cours du traitement streptomycinique de la tuberculose. La distinction s'imposait d'emblée, montrant toute la pénétration et la finesse des conceptions de ces auteurs. En 1948, également, DEYKE et WALLACE, aux Etats-Unis, exposaient deux cas d'anémie aplastique installée pendant l'emploi de la streptomycine.

De 1944, date le cas de FELD concernant une agranulocytose apparue au cours du traitement streptomycinique d'une tuberculose miliaire.

A partir de 1950, nous trouvons divers cas de purpura : HECHAUD, FREOUR, NAPPEE et CRENES signalent un purpura apparu chez une tuberculeuse pulmonaire traitée par la streptomycine. Mais voici du nouveau : LUXARDO, en Italie, rapporte un cas de purpura hémorragique au cours d'un traitement anti-tuberculeux par le PAS : ainsi, le cadre de la streptomycine est déjà dépassé, et d'autres médicaments, appliqués il est vrai dans des conditions comparables, peuvent entraîner les mêmes accidents purpuriques.

En 1950 toujours, LEVI-VALENSI et MOLINA ,

d'Alger, décrivent trois cas de purpura survenu chez des tuberculeux pulmonaires traités par la streptomycine ou par le PAS. Se pose donc la question d'un facteur commun dans des accidents thérapeutiques d'origine diverse : est-ce une action chimique, est-ce un effet sur le B.K. lysé, s'agit-il d'un dégagement de toxines, de produits nocifs pour la paroi vasculaire, ou encore d'une réaction propre à la maladie causale, la tuberculose, sous l'action du traitement ? Enfin, ne faut-il pas incriminer la seule bacillose ? Toutes ces questions sont déjà posées et débattues à propos des cas publiés.

RUDENSKY et FISHER ont vu en 1951 se développer un purpura thrombopénique au cours du traitement d'une pleurésie tuberculeuse par la streptomycine.

L'élément hépatique intervient dans le débat avec l'observation de CORCOS, CALO, STA'MRAD, ABISTO et TABBANE, en 1951 : il s'agissait en effet, notion d'ailleurs classiquement connue, d'un purpura hémorragique apparu au cours d'une hépatite tuberculeuse aiguë. Si nous citons ici ce cas, c'est qu'il ne sera pas dépourvu de valeur dans la discussion pathogénique que nous aurons à entreprendre plus loin.

RAVINA, CLAISSE, B. WEIL, et DURNERIN à l'occasion d'observations personnelles, ont repris, en 1952, l'importante question des purpuras compliquant les tuberculoses granuleuses aiguës.

Mais la streptomycine ne règne plus seule en chimiothérapie antituberculeuse. Et voici qu'à l'introduction dans ce domaine de l'isoniazide, des purpuras sont également signalés. PIECHAUD, TESSIER, NAPPEE et LABROUSSE, en 1952, apportent un cas de purpura cérébral apparu au cours d'un traitement antituberculeux par l'INH.

Observation analogue apportée cette fois par

LEVI VALENSI et MOLINA, toujours en 1952, et concernant un purpura et une réaction méningée constatés chez deux tuberculeux pulmonaires en cours de traitement par l'isoniazide.

LE MELLETIER et CAULET ont décrit un purpura hémorragique "provoqué", cette fois le rapport de causalité est dûment affirmé, par le PAS (1952).

Dans un autre ordre d'idées, mais le fait a également son importance pathogénique, FERRU a vu un purpura rhumatoïde apparaître à la suite d'une épreuve tuberculinique (1952).

En 1953, nous trouvons une observation de WURZEL et MAYOCK, concernant une thrombocytopénie provoquée par le PAS. HAYES et WISE ont par ailleurs souligné des réactions d'hypersensibilité chez un enfant ayant reçu du PAS per os.

En ce qui concerne la question des purpuras tuberculeux, et plus particulièrement granuleux, CORCOS et TABBANE, en 1953 en rapportent un cas dans lequel les phénomènes purpuriques occupaient le devant de la scène d'une granulie.

MONNET et BERTRAND posent, en 1954, l'alternative, chez un enfant récemment vacciné par le BCG, un purpura d'évolution mortelle a-t-il dû être attribué à la tuberculose, ou à la streptomycine utilisée contre elle ?

De la même année 1954 datent les deux cas de purpura allergique mortel observés par GERNEZ-RIEUX, CLAY, GOUDEMAND et FOURNIER chez des tuberculeux pulmonaires en traitement par le PAS et l'INH.

1955 : bien que rares, les observations continuent à paraître, et c'est le cas de JEUNE, DECHAVANNE, VIALTEL et BALLY qui ont vu survenir un purpura hémorragique thrombocytopénique aigu dans une primo-infection traitée par l'INH.

1956 enfin, est marqué par les cinq observations de VOISIN, FOURNIER et DUPUIS, relatives à des tuberculoses pulmonaires traitées par la streptomycine, l'INH ou le PAS (ou par des associations de ces médicaments) et compliquées de purpuras.

°°°

Le plan que nous suivrons dans ce travail sera simple, et inspiré du souci d'être clair et pratique qui nous a animé durant son élaboration et sa rédaction.

Nous avons donc groupé les faits en :

- purpura et tuberculose,
- purpura et chimiothérapie antituberculeuse :
 - streptomycine
 - PAS
 - INH
 - ou chimiothérapie antibiotique associée.

Ces faits nous inspireront des réflexions, susciteront des hypothèses, des discussions, dont nous tenterons de tirer le maximum de deductions pratiques.

-:-

PURPURA ET TUBERCULOSE

-:-

Les complications purpuriques de la tuberculose sont connues depuis longtemps et sous toutes ses formes, cette infection représente un facteur étiologique classique de purpura. L'observation princeps de LOUIS a été suivie de nombreux travaux, avec les noms de GRENET, RUFFIN, LIBERT, TALPIN. C'est en 1843 que LOUIS, dans son Traité de la Phtisie, a rapporté le premier cas de tuberculose miliaire se compliquant de syndrome purpurique, chez une femme de 24 ans hospitalisée pour tuberculose aiguë, avec hémoptysie abondante un an auparavant. Des taches purpuriques sont apparues alors sur le thorax et les membres supérieurs, avec bientôt épistaxis et hémorragies digestives profuses responsables de la mort. A l'autopsie on trouva une tuberculose miliaire viscérale généralisée, mais à prédominance pulmonaire, avec cavernes pulmonaires unilatérales.

Ce n'est que depuis le début du XXème siècle que de tels cas, jusqu'alors exceptionnels, sont devenus relativement fréquents. Chez le jeune malade de MOLLIÈRE, quinze ans, un purpura était suivi dans les quinze jours d'hémoptysies, la mort par tuberculose aiguë survenant dans les trois semaines. A l'autopsie on trouva deux cavernes géantes du poumon droit et une granulie pulmonaire généralisée (1887).

L'observation de LOUDE et BRECY, publiée en 1902, concerne un malade hospitalisé pour hémoptysie, avec apparition rapide de purpura cutané, épistaxis, hématuries et méloëna, l'évolution étant mortelle en trois jours. A l'autopsie,

on devait trouver de petites cavernes apicales, de nombreuses granulations miliaires des deux poumons, des noyaux caséux au niveau des reins et des surrénales.

Observation analogue de VARIOT, concernant un enfant dont la maladie évolua en quatre semaines, avec issue fatale, et marquée par des taches purpuriques, des épistaxis, des hémorragies intestinales, et les signes d'une tuberculose rapidement évolutive. Des lésions granuleuses disséminées étaient constatées à l'autopsie.

MAZARD et GRENET publient en 1903 deux cas analogues : un enfant dont l'état général déclina, fait des hémoptysies et du méloena et meurt en quatre jours par hémorragies profuses. Il existait à l'autopsie une méningite tuberculeuse et une granulie généralisée. La seconde observation concernait un enfant atteint brusquement de purpura des deux membres inférieurs, déclin rapide de l'état général et mort en quatre jours ; à la vérification anatomopathologique, il s'agissait d'une généralisation de granulie.

Le malade de GRENET (1905) était âgé de 39 ans; hospitalisé pour toux et expectoration il fait cinq jours plus tard une éruption purpurique localisée avec hémorragie intestinale, mort en quelques jours. A l'autopsie, on trouve des lésions pulmonaires, anciennes et étendues, une miliaire récente.

De 1905 encore date le cas de RAFFIN, un homme de 28 ans hospitalisé pour hémoptysie, puis hémorragies viscérales et muqueuses abondantes, enfin purpura cutané et mort en huit jours dans des hémorragies diffuses et profuses. Des granulations occupent les champs pulmonaires. SABRAZES a rapporté des faits analogues.

BENSAUDE et RIVET, faisant la synthèse de ces observations, parlent de granulie à forme hémor-

ragique, purpura et bacillose aiguë survenant simultanément. Parfois encore la mort est survenue par anémie hémorragique plus que par tuberculose.

LION et LA BLAYE constatent eux aussi un purpura avec hémorragies viscérales et mort rapide au cours d'une pleurésie. Une granulie généralisée est constatée à l'autopsie.

Le malade de GAILLARD et MARCHAIS était âgé de 57 ans et atteint d'une pleurésie droite, il fait, un mois plus tard, des hémorragies multiples et un purpura cutané, avec mort en 5 jours. Miliare pulmonaire encore, comme dans le cas de CANNATA, un enfant de deux ans (1911), dans le cas de STRUMPF (1914), dans celui de COURCOUX (1922) concernant un homme de 25 ans hospitalisé pour hémoptysie, et qui présente rapidement des taches purpuriques, des ecchymoses cutanéomuqueuses, puis une hémoptysie foudroyante. Outre des lésions ulcéro-caséuses des sommets, on devait constater une miliare disséminée. Les quatre malades de PRATSIKAS (1924) étaient atteints de tuberculose miliare avec purpura : dans un premier cas, un homme de 23 ans porteur d'une pleurésie gauche présente par la suite des hémorragies et des accidents purpuriques mortels en deux jours en un tableau d'anémie aiguë. De multiples granulations tuberculeuses étaient découvertes à l'autopsie au niveau du péritoine, de l'intestin, de l'estomac, de la rate, du foie, des reins et des surrénales. Le second malade de PRATSIKAS était un homme de 22 ans atteint d'une pleurésie et d'un épanchement péritonéal, puis un mois plus tard de purpura fulminans rapidement mortel. Des foyers tuberculeux nombreux occupaient les deux poulmons et le péritoine. Dans le troisième cas, un garçon de 22 ans présente un tableau de granulie avec bientôt une éruption purpurique. Dans le quatrième cas enfin, une anasarque s'accompagnait d'hématuries, puis

d'hémorragies diffuses, la mort survenant en quelques jours. Il existait à l'autopsie une tuberculose miliaire généralisée et quelques lésions caséuses anciennes.

La malade d'OPITZ (1924) était âgée de 65 ans ; elle fut hospitalisée pour purpura hémorragique, avec pétéchies, ecchymoses cutanées et muqueuses, hémorragies diverses et mort en anémie aiguë. Seule l'histologie permit à l'autopsie d'établir la présence de lésions macro-nodulaires et granuliques bacillaires dans les ganglions et la rate.

HARVIER et ses collaborateurs ont suivi en 1942 le cas d'une femme de 33 ans, présentant depuis l'enfance une tendance aux ecchymoses ; elle fait une hémorragie post-traumatique importante, puis un purpura récidivant, avec hémorragies, fièvre, et mort dans un syndrome méningé. Très près de l'exitus, on avait noté de la toux, des râles de la base, un épanchement hématique, et sur les clichés une image typique de granulie. On trouva à l'autopsie une caverne pulmonaire gauche et une tuberculose miliaire pleuro-pulmonaire, des tuberculés spléniques, des granulations miliaires au niveau du rein et du péritoine ; enfin, des ganglions tuberculeux mésentériques.

A côté des purpuras évoluant sur le mode foudroyant et venant compliquer les formes granuleuses de la tuberculose, on peut voir apparaître ce type de complication sans qu'il y ait d'hémorragies viscérales. C'est ce qui a été signalé, mais toujours dans des formes granuleuses de tuberculose, par VERNIER dès 1875, par GOLDSHEIDER en 1886, par GRENET en 1905 ; ces diverses observations font état d'éruptions purpuriques avec constatation, intra vitam ou post mortem, de symptômes évidents de granulie tuberculeuse. Parfois encore, l'éruption prend

la forme d'un purpura rhumatoïde, comme l'a décrit CARNOT en 1926 : un homme de 40 ans est hospitalisé pour douleurs rhumatoïdes avec purpura typique. Il meurt rapidement dans un état septicémique avec délire et signe de Kernig positif. On devait découvrir à l'autopsie l'existence d'une méningite tuberculeuse et d'une pneumonie caséeuse.

FERRU, tout récemment, s'est demandé si une épreuve tuberculinique pouvait ou non déclencher un purpura rhumatoïde, puisqu'il en avait observé un exemple chez un petit garçon de 5 ans et demi sept semaines après une cuti-réaction tuberculinique. Une nouvelle poussée purpurique devait marquer les suites d'une nouvelle réaction tuberculinique. Nous noterons que les épreuves avaient chaque fois été négatives.

Citons encore le cas de CORCOS et collaborateurs, concernant cette fois un nourrisson de sept mois, qui fit un purpura hémorragique avec fièvre élevée, hépatosplénomégalie. L'évolution devait être rapidement mortelle. A l'autopsie, on devait trouver une dégénérescence graisseuse du foie avec présence de granulations tuberculeuses.

°°°

Diverses remarques peuvent être faites sur l'ensemble de ces observations :

- Tout d'abord, et cela a été souligné dès 1906 par BENSAUDE et RIVET, toutes les formes de purpura, exanthématique, rhumatoïde, simplex, sont susceptibles de survenir au cours de la tuberculose.

Ensuite, il faut souligner que toutes les manifestations tuberculeuses peuvent provoquer du purpura, évolutions aiguës ou chroniques, formes pulmonaires, mais aussi extra-pulmonaires, osseuses et ostéoarticulaires.

Quant à l'ordre chronologique observé par les

deux manifestations, tuberculose d'une part, purpura d'autre part, il est variable, et chacun des deux états peut être le premier en date d'apparition. On a vu survenir du purpura pré-tuberculeux (CARNOT et HARVIER) dit avec plus d'exactitude purpura révélateur. Ainsi, devant un purpura en apparence primitif, il faut rechercher une éventuelle tuberculose.

Le plus souvent, le purpura se manifeste peu après la primo-infection (J.P. SOULIER). Les formes granuleuses paraissent favoriser la complication purpurique, qui prend alors un aspect particulier avec hémorragies multiples et souvent abondantes, avec parfois la forme d'épanchements hématiques, pleuraux, péritonéaux (cas de PRATSIKAS).

Les granules se compliquant de purpura donnent généralement lieu à des évolutions gravissimes, avec issue fatale en quelques jours : on se trouve devant un tableau rappelant le purpura fulminans de HENOCHE. Mais certains cas ont abouti à la guérison, telle l'observation de CODINA CASTELLVI.

Quant aux théories pathogéniques susceptibles d'expliquer la survenue de purpura au cours de la tuberculose, elles ont été assez diverses.

Pour beaucoup d'auteurs, BENSAUDE, MOSNY et HARVIER, le bacille tuberculeux est directement responsable des manifestations hémorragiques, par son effet local ; car on trouve des bacilles tuberculeux au niveau même des taches purpuriques dont la sérosité inocule le cobaye. Action directe du B.K. sur l'endothélium mais aussi action indirecte exercée à distance au moyen de ses toxines (HARVIER).

Le mécanisme d'une embolie microbienne s'ajoutant à un trouble de la crase sanguine est invoqué par PRATSIKAS ; l'embolie microbienne est discutée par DELARUE, qui n'en a jamais trouvé la preuve histologique.

Pour SOULIER, l'infection tuberculeuse jouerait le rôle de réactogène vis-à-vis de l'organisme sensibilisé, donnant ainsi lieu à un purpura réactionnel ; cette théorie serait renforcée par les faits de purpura à la suite d'injections de faible dose de tuberculine.

Divers auteurs enfin font intervenir le facteur hépatique qui, on le sait, joue un rôle dans la coagulation sanguine. GRENET trouve dans le purpura tuberculeux ou non de fréquentes lésions hépatiques, - et aussi nerveuses. TALPIN admet ce mécanisme neuro-hépatique sans toutefois rejeter une action directe sur l'endothélium vasculaire des bacilles et de leurs toxines.

Un fait demeure : l'évolution d'une tuberculose non soumise à la thérapeutique antibiotique - nous n'avons cité ici que des observations antérieures à la mise en oeuvre de celle-ci - est susceptible de se compliquer de manifestations purpuriques. Par conséquent, lorsque celles-ci apparaissent alors que la tuberculose est en traitement antibiotique, comment peut-on faire la part des responsabilités respectives entre la maladie causale et sa thérapeutique, dans la survenue des phénomènes purpuriques ? C'est ce que nous allons tenter de comprendre en exposant des observations de purpura au cours de traitements antibiotiques tuberculeux. Nous disons avec intention au cours afin de ne rien encore préjuger de la pathogénie des accidents observés.

- III -

PURPURA ET STREPTOMYCINE

:-:

Nous allons d'abord résumer ici quelques observations typiques avant d'en discuter le mécanisme probable.

Voici le cas de PIECHAUD et collaborateurs, dans lequel le purpura est apparu en plusieurs poussées successives. La première poussée a eu lieu deux semaines après la cessation d'une cure de streptomycine entreprise chez une femme atteinte de tuberculose pulmonaire ; cette première série avait été d'une dose totale de 54 grammes. La seconde poussée purpurique a eu lieu deux mois et demi plus tard. Enfin, la dernière poussée s'est située quinze jours après la reprise de la streptomycine et s'est accompagnée d'une néphrite aiguë. Le purpura a été caractérisé par une thrombocytopénie à 30.000. La cessation de l'antibiotique a entraîné la disparition complète des accidents avec amélioration de l'état général et retour à une formule sanguine normale. Pour PIECHAUD, il semble bien que le purpura ait été dû à la streptomycine agissant sur un terrain sensibilisé par la tuberculose.

GOUDENAND et collaborateurs ont rapporté cinq cas de purpura observés chez des tuberculeux pulmonaires après traitement antibiotique. Deux fois il s'est agi de purpura rhumatoïde ou plus exactement d'allure rhumatoïde sans altération des fonctions hémostatiques et en rapport direct avec un traitement par la streptomycine.

Un malade de LEVI-VALENSI atteint de tubercu-

lose pulmonaire chronique, a été traité par la streptomycine pour une poussée évolutive et a fait un purpura sans lésion vasculo-sanguine. LEVI-VALENSI admet la nature allergique médicamenteuse des accidents survenant sur le terrain particulier de la tuberculose.

Le petit malade de MONNET et BERTRAND a présenté, six mois après une vaccination au BCG, pratiquée avec succès, une miliaire traitée par l'association streptomycine-INH ; on vit rapidement s'installer un purpura aigu hémorragique mortel. Pour MONNET et BERTRAND la streptomycine doit être en cause, car il s'agissait d'un traitement itératif, l'enfant ayant reçu deux mois plus tôt un court traitement streptomycinique pour angine.

Dans une étude sur les accidents sanguins au cours de la streptomycinothérapie, publiée dès 1948, E. BENHAMOU a rapporté le cas d'un enfant de 11 ans atteint d'un mal de Pott lombaire depuis huit mois, et qui fit quelques symptômes méningés avec fièvre. Une ponction lombaire donna du bacille de Koch à l'examen direct. Sur les clichés pulmonaires, apparaissait un semis miliaire bilatéral généralisé. On institue immédiatement la streptomycine, 2 g par jour par voie intramusculaire avec surveillance hématologique très stricte. Après une amélioration progressive très nette, survient au trentième jour un purpura généralisé avec temps de saignement dépassant une heure, caillot irrtractile, temps de coagulation de 15 minutes, mais signe du lacet négatif. La formule médullaire donna un aspect d'agranulocytose rappelant celui de l'intoxication au pyramidon et décrit par ROHR. Malgré des transfusions et la pénicilline à hautes doses, la mort survint en 48 heures.

Le cas de RAVINA et collaborateurs concerne un purpura au cours d'une tuberculose aiguë et de son traitement par la streptomycine :

- Il s'agissait d'un garçon de 18 ans hospitali-

sé pour fièvre élevée, fatigue, douleurs thoraciques, céphalée, puis sueurs et frissons. On trouve un important foyer pulmonaire avec toux et expectoration, signes physiques accusés. Les clichés révèlent une opacité homogène de la partie inférieure du champ pulmonaire gauche, comblant le sinus costo-diaphragmatique. Une homogénéisation révèle la présence de quelques bacilles tuberculeux, absents à l'examen direct. La cuti-réaction tuberculinique est franchement positive. Après une brève amélioration, l'état s'aggrave, et à la terramycine donnée au début des manifestations pulmonaires, on fait succéder la streptomycine : 1 g 50 par jour en injection. Il se constitue un syndrome méningé, mais la ponction lombaire ne donne pas de signes cytomicrobiens, mais des hématies. L'état est des plus alarmants, et il survient une épistaxis, suivie immédiatement d'une éruption purpurique généralisée, le malade étant emporté en quelques heures. L'autopsie révéla, outre les lésions tuberculeuses, à type de miliaire généralisée, des hémorragies viscérales multiples, des éléments purpuriques au niveau des méninges, du cerveau et du cervelet, sans ruptures vasculaires apparentes.

Citons encore l'observation de LEREBoullet et OPPERT concernant une jeune fille de 21 ans traitée pour granulie pulmonaire pendant 29 jours par 1 g quotidien de streptomycine. La malade quitte brusquement le service et interrompt le traitement, pour revenir dix jours plus tard porteuse d'une tuméfaction jugale considérée comme un phlegmon dentaire et incisée. Il s'ensuivit une hémorragie incoercible, la formule sanguine étant alors de moins de 2.000.000 de G.R. et d'une série blanche de 4.800. Et les auteurs de se demander si la streptomycine était responsable des accidents observés. Pour RAVINA, il est plus vraisemblable, dans les purpuras compliquant les tuberculoses traitées par streptomycine, que le responsable est la maladie causale, et non pas le traitement antibiotique streptomycinique.

Citons enfin le cas américain de RUDENSKY et FISHER, concernant un homme de 32 ans atteint depuis plusieurs années de tuberculose pulmonaire bactériologiquement confirmée, et traitée par un pneumothorax, puis par la streptomycine : 2 g par jour pendant deux jours seulement, le malade refusant de poursuivre la cure. Un an plus tard, se constitue une pleurésie tuberculeuse qui est traitée par thoracoplastie. On fait pré-opératoirement un traitement par streptomycine : 0,50 g deux fois par jour pendant 25 jours. Une hémorragie per-opératoire importante commande une transfusion sanguine ; l'état s'aggrave, avec une thrombopénie importante et des pétéchiés. On porte le diagnostic de purpura thrombopénique allergique, vraisemblablement streptomycinique. On met en oeuvre un traitement complexe de vitamine K, transfusions sanguines, anti-histaminiques et l'on finit par juguler les hémorragies et faire disparaître les éléments purpuriques. Il est possible que la première prise de streptomycine un an avant le traitement ait créé une sensibilisation dangereuse permettant les accidents purpuriques ultérieurs. La dose d'antibiotique était cependant faible (25 g) si l'on se rappelle que dans d'autres cas, la lésion sanguine a débuté après des prises de 70 à 80 g. Les médullogrammes ont été en faveur d'un purpura de type allergique.

- IV -

PURPURA ET PAS

-:-

Si la tuberculose est par elle-même responsable des accidents purpuriques, ou tout au moins les favorise, il n'est pas surprenant que ceux-ci puissent survenir quel que soit le traitement opposé à la bacillose.

Mais si l'on admet surtout que les deux ordres de facteurs, le terrain tuberculeux d'une part, l'agent chimiothérapique antibiotique d'autre part, agissent conjointement, alors il n'est plus surprenant que les tuberculeux traités soient exposés plus que tout autre sujet - doublement par conséquent - aux phénomènes purpuriques.

Aussi n'est-il pas inattendu que des purpuras au PAS existent.

Voici le cas de LE MELLETIER et CAULET, qui apportent un cas de purpura thrombocytopénique. Pour ces auteurs, certains purpuras au PAS, rares d'ailleurs, ressortissent de l'intolérance ou de la sensibilisation. Mais comme la plupart des purpuras graves attribués à divers autres traitements, ces purpuras du traitement antibiotique antituberculeux par PAS sont probablement dûs à la tuberculose. Il faut alors admettre que leur survenue en cours de traitement constitue une simple coïncidence, à moins que le médicament joue un rôle occasionnel. Dans le présent cas, la transfusion de plaquettes isolées a été suivie d'un résultat spectaculaire.

LEVI-VALENSI et MOLINA ont observé trois purpuras d'allure rhumatoïde dont l'un avec hémorra-

gie intestinale, au cours de traitements de tuberculeux pulmonaires par la streptomycine et le P.A.S. Dans un cas, il s'agissait de la poussée aiguë d'une tuberculose pulmonaire chronique, dans le second, une miliaire aiguë avec manifestations d'intolérance aux antibiotiques, et dans le troisième cas il s'agissait d'une malade atteinte de perforation pleuro-pulmonaire présentant un état de sensibilisation au P.A.S.

WURZEL et MAYOCK ont vu survenir chez une jeune fille noire de 18 ans atteinte de péritonite tuberculeuse traitée par 0,5 g de streptomycine par voie intra-musculaire, toutes les six puis douze heures pour encadrer l'intervention ; puis le traitement a été de 3 g de PAS per os toutes les six heures, avec pénicilline intra-musculaire, 300.000 unités toutes les 12 heures. C'est au dixième jour post-opératoire que survinrent des hématomés, avec troubles profonds de la crase sanguine et thrombocytopénie grave. On suspend le PAS puis on reprend la streptomycine qui n'a pas d'effet nocif sur la formule sanguine. Par la suite, après rétablissement de la situation, on reprend le PAS à dose faible et sous surveillance hématologique ; mais en élevant la dose, le taux des plaquettes sanguines tombe à nouveau, et l'on supprime définitivement le PAS au profit de la streptomycine. Il a été donc parfaitement établi que la thrombocytopénie dépendait du PAS. Bien que les doses fortes aient seules été nocives, il semble bien qu'il s'agisse ici plus de sensibilité que d'effet toxique, étant donné l'aspect des médullogrammes : augmentation numérique des mégacaryocytes de type non adulte, sans destruction médullaire. C'est donc un aspect de purpura thrombocytopénique comme on en voit dans les formes idiopathiques, avec arrêt du mécanisme de maturation des mégacaryocytes ; la chute brusque des plaquettes implique sans doute également l'intervention d'un mécanisme périphérique surajouté, à type de shock, et sous forme d'agglutination ou de destruction des plaquettes. LIXARDO a rapporté

un cas de purpura non thrombocytopénique survenu après administration de PAS, mais vraisemblablement cette fois de nature anaphylactoïde, puisque le taux des plaquettes et les facteurs de coagulation étaient normaux. Il est évidemment difficile, devant des hémoptysies au cours de la tuberculose, de préciser si ce type d'accident relève de la maladie causale, ou de son traitement déclenchant une thrombocytopénie.

Citons enfin un cas dans lequel le traitement antibiotique mixte, INH et PAS, a bien paru être à l'origine de purpura allergique mortel chez deux tuberculeux pulmonaires observés par GERNEZ-RIEUX et collaborateurs. Il s'agissait chaque fois d'adultes jeunes, porteurs d'une tuberculose pulmonaire ancienne peu évolutive, et qui ont fait un purpura rapidement mortel. Il était nettement de type allergique, sans altérations des fonctions hémostatiques. Dans un cas, c'est un traitement triple, associant INH - PAS et streptomycine, qui a été suivi en six jours d'un purpura rhumatoïde. La mort a été due à un infarctus massif au niveau de l'intestin.

- V -

PURPURA ET INH

-:-

Outre ses propriétés bactériostatiques et même bactéricides vis-à-vis du B.K., l'isoniazide a été accueillie avec d'emblée un préjugé favorable étant donné son peu de toxicité et la large marge existant pour ce produit entre la dose active et la dose nocive.

Et cependant, il semble bien que des complications purpuriques aient parfois marqué le traitement de tuberculeux par l'INH. GERNEZ-RIEUX a rapporté le cas d'un adulte jeune ayant reçu un goutte-à-goutte intra-veineux de 200 mg d'INH. Cette injection a déclenché un véritable état de choc anaphylactique aboutissant à la mort en 27 heures. Une intradermoréaction à l'INH était fortement positive. Une éruption purpurique généralisée a caractérisé cette réaction.

Dans le cas rapporté par PIECHAUD et collaborateurs, un malade était traité depuis une quinzaine de jours par l'INH, lorsqu'il présenta un purpura cutané localisé aux malléoles. Puis le tableau se compléta de phénomènes d'obnubilation qui furent mis sur le compte des anti-histaminiques de synthèse que l'on donna au malade après avoir supprimé l'isoniazide au début des accidents. Cinq jours plus tard, la malade meurt d'un ictus avec ébauche d'hémiplégie. A l'autopsie, on ouvre la boîte crânienne et l'on constate l'existence d'oedème et de purpura cérébraux. Le myélogramme avait révélé une légère éosinophilie, tandis que la numération globulaire, la formule sanguine, la numération des plaquettes

le temps de saignement et de coagulation, restent normaux.

En l'absence de toute poussée évolutive bacillaire et de tout syndrome infectieux, le purpura est mis sur le compte de l'isoniazide.

Cet accident, poursuit PIECHAUD, montre que malgré un aspect inoffensif, l'isoniazide peut être redoutable et doit être manié avec prudence. Quant à la prophylaxie de tels accidents elle doit être assurée par l'observation attentive des moindres signes d'intolérance, par l'étude de la fragilité vasculaire, par la recherche du taux de prothrombine, que l'on trouve toujours très abaissé après quelques mois de traitement.

Deux malades de LEVI-VALENSI et MOLINA ont présenté un purpura avec réaction méningée au cours du traitement de tuberculose pulmonaire par INH. Le purpura avait un type rhumatoïde et relevait très vraisemblablement d'un mécanisme anaphylactique. Chez l'un des malades, une réaction méningée devait évoluer spontanément vers la guérison, elle est considérée comme une manifestation allergique.

JEUNE a traité par l'INH seule un petit garçon de trois ans atteint de primo-infection fébrile avec chancre amygdalien et adénopathie satellite. Au troisième jour, après ingestion de 300 mg d'INH, éclate un purpura aigu hémorragique avec disparition des plaquettes et anémie à 2.230.000 G.R. L'enfant devait être traité avec succès par les perfusions de sang et la cortisone. Une intradermo-réaction à l'isoniazide avait été positive et avait déclenché une hémorragie intestinale. Sous cortisone, on assiste également à la disparition de l'adénite ; mais dès l'arrêt de la cortisone, celle-ci reparaît et évolue rapidement vers une fonte caséeuse massive avec pus fourmillant de B.K. La formule sanguine ne s'en est pas moins rétablie.

Un des cas de GOUDENAND était en relation certaine avec un traitement par l'INH pour tuberculose pulmonaire : on a vu apparaître un purpura thrombocytopénique aigu très grave. Dans un autre cas, un état de choc anaphylactique mortel avec purpura était apparu à la suite de l'injection intra-veineuse d'INH, et dans un autre cas la mort est survenue après purpura rhumatoïde et infarctissement de l'intestin. La responsabilité du médicament, qu'il s'agisse d'intolérance ou d'allergie; à chaque fois été établie par les intradermo-réactions pratiquées avec l'antibiotique incriminé. La thérapeutique cortisonique est souvent efficace. Mais ce type d'accident reste heureusement l'exception.

CONCLUSIONS

-:-

I.- Les complications hématologiques au cours de traitements antibiotiques antituberculeux ont été signalées dès le début de l'emploi de ces thérapeutiques nouvelles. Mais il reste très difficile d'en préciser le mécanisme étiopathogénique : responsabilité de la maladie causale, la tuberculose, responsabilité de l'antibiotique, mécanisme allergique, anaphylactique ou toxique.

II.- Pour tenter de mieux comprendre le problème, nous avons tout d'abord exposé les données relatives aux manifestations purpuriques susceptibles d'apparaître au cours de toute tuberculose, non soumise à la chimiothérapie antibiotique. En un siècle, en effet, diverses observations ont été publiées qui montrent la possibilité d'accidents purpuriques, de formes anatomocliniques très diverses, chez des malades atteints de toutes les formes de bacillose : évolutions chroniques ou aiguës, formes miliaires, granuleuses, caséuses, localisations pulmonaires, hépatiques, péritonéales, osseuses et ostéo-articulaires.

III.- Ces faits de purpuras tuberculeux spontanés doivent donc rendre prudents dans l'interprétation des accidents sanguins observés en antituberculeuse. Nous avons cependant pu réunir des cas de purpuras compliquant des traitements par streptomycine, PAS et INH seuls, ou associés, et qui parfois font bien la preuve de leur origine médicamenteuse, allergique plus que toxique.

IV.- De tels accidents sont rarissimes en regard du nombre énorme de traitements antibiotiques entrepris chaque année. Mais leur extrême gravité, car l'évolution mortelle en est quasi-pratiquement la règle, doit leur donner de l'importance. La surveillance hématologique des malades traités, doublement exposés à ces complications et par leur tuberculose et par le traitement auquel ils sont soumis, est donc indispensable, avec arrêt du traitement dès qu'une anomalie apparaît, dans le sens d'une déglobulisation, d'une chute des plaquettes, voire de troubles de la coagulation. Il faut également savoir que le traitement cortisonique, sans parler des mesures palliatives de transfusions sanguines, de vitaminothérapie K etc..., peut orienter une situation très alarmante vers une évolution favorable.

-:-

Vu :
Le Président :
signé : ETIENNE BERNARD

Vu :
Le Doyen :
signé : L.BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH.

RENSEIGNEMENTS BIBLIOGRAPHIQUES

-:-

E. BENHAMOU, F. DESTAING, A. CHOLAL

Accidents hématologiques au cours du
traitement par la streptomycine
Presse Médicale LVI page 517 24 juil-
let 1948

A. CORCOS, TABBANE

Purpura au premier plan clinique d'une
granulie
Soc. Sciences Méd. Tunis 27 février 1953

A. CORCOS, A. CALO, A. STA'MRAD, S. ABISTOL,
Ch. TABBANE

Purpura hémorragique au cours d'une hépa-
tite tuberculeuse aiguë
Société de Pédiatrie 20 novembre 1951

V.F. DEYKE, J.B. WALLACE

Development of aplastic anemia during
the use of streptomycin. Report of two
cases
Journ. Am. Med. Assoc. CXXXVI page 1098
24 avril 1948

D.D. FELD

Agranulocytosis during the streptomycin
treatment of miliary tuberculosis
Am. Rev. Tub. LIX page 317 1949

M. FERRU

Un purpura rhumatoïde peut-il être dé-
clenché par une pépreuve tuberculinique?
Société de Pédiatrie 17 juin 1952

Ch. GERNEZ-RIEUX, A. CLAY, M. GOUDEMAND,
P. FOURNIER

Deux cas de purpura allergique mortels
chez des tuberculeux pulmonaires traités
par l'INH et le PAS
Société de Médecine du Nord 26 mars
1954

R.H. HAYES, M. WISE

Hypersensitivity reaction to oral para-
amino-salicylic acid
Dis. Child. XXXIII pages 645-656 juin
1953

M. JEUNE, D. DECHAVANNE, M. VIALTEL, E. BALLY
Purpura hémorragique thrombocytopé-
nique aigu provoqué par l'isoniazide au
cours d'une primo-infection tuberculeu-
se à point de départ amygdalien
Soc. Méd. Hôp. Lyon 3 janvier 1955

LE MELLETIER, CAULET

Purpura hémorragique du PAS
Soc. Franç. Tuberculose 11 octobre 1952

A. LEVI-VALENSI, C. MOLINA

Trois cas de purpura chez des tubercu-
leux pulmonaires traités par les antibio-
tiques
Soc. Méd. Hôpitaux d'Alger 29 mars 1950

A. LEVI-VALENSI, C. MOLINA

Purpura et réaction méningée chez deux
tuberculeux pulmonaires traités par
l'INH
Soc. Méd. Hôpitaux d'Alger 3 décembre
1952

I.L. LUXARDO

Purpura emorragica ed acido paramino-
salicilico
Ann. Ital. dermat. sif. V pages 189-201
juillet 1950

P. MONNET, J. BERTRAND

Purpura mortel tuberculeux ou streptomycinique chez un enfant récemment vacciné au BCG

Soc. Méd. Hôpitaux de Lyon 8 mars 1954

P. PIECHAUD, FREOUR, NAPPEE, CRENES

Sur un cas de purpura chez une tuberculeuse pulmonaire traitée par streptomycine

Réunion Phtisiol. Sud-Ouest 5 mars 1950

P. PIECHAUD, R. TESSIER, J. NAPPEE, P. LABROUSSE

Purpura cérébral au cours d'un traitement à l'isoniazide

Soc. Méd. Hôpitaux de Bordeaux 7 octobre 1952

A. RAVINA, R. CLAISSE, B. WEIL, D. DURNERIN

Tuberculose aiguë granulique et purpura

Presse Médicale LX pages 193-196 13 février 1952

H. RUDENSKY, S. FISHER

Thrombopenic purpura during streptomycin treatment of tuberculous empyema

Journ. Am. Med. Assoc. CXLVII pages 311-313 22 septembre 1951

C. VOISIN, P. FOURNIER, C. DUPUIS

Purpura chez les tuberculeux pulmonaires traités par la streptomycine, le PAS ou l'isoniazide. A propos de cinq observations

Soc. Path. Thoracique Nord 22 janv. 1956

H.A. WURZEL, R.L. MAYOCK

Thrombocytopenia induced by sodium para-aminosalicylic acid. Report of a case

Journ. Am. Med. Assoc. CLIII pages 1094-1095 21 novembre 1953

TABLE DES MATIERES

-:-

	Pages
I.- Introduction	13
II.- Purpura et tuberculose	19
III.- Purpura et streptomycine	26
IV.- Purpura et PAS	30
V.- Purpura et INH	33
VI.- Conclusions	36
VII.- Renseignements bibliographiques	38

-:-

